

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 43

**Evolution des idées
sur le traitement
de la Méningite Tuberculeuse**
(d'après la statistique
de la Clinique des Maladies Infectieuses
1947-1957)

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

LE 25 FEVRIER 1958

PAR

M. JEAN-LOUIS RAUX

né le 12 juillet 1932 à MILLAU (Aveyron)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs de la Thèse

MM. JANBON professeur *président*

PAGES, professeur

CADERAS DE KERLEAU Professeur

BERTRAND, Agrégé

} *Assesseurs.*

IMPRIMERIE PAUL DEHAN
MONTPELLIER

1958



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTE DE MÉDECINE

N° 43

Evolution des idées sur le traitement de la Méningite Tuberculeuse

(d'après la statistique
de la Clinique des Maladies Infectieuses
1947-1957)

THÈSE



présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

LE 25 FEVRIER 1958

PAR

M. JEAN-LOUIS RAUX

né le 12 juillet 1932 à MILLAU (Aveyron)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs de la Thèse

MM. JANBON professeur *président*

PAGES, professeur

CADERAS-DE-KERLEAU, Professeur

BERTRAND, Agrégé

} *Assesseurs.*

IMPRIMERIE PAUL DEHAN
MONTPELLIER

1958

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs honoraires

MM. VILLARD, L. RIMBAUD, BOUDET,

Euzière, *doyen honoraire*, J. DELMAS, MARGAROT, PECH, BAUMEL, CARRIEU.

Professeurs

Chaires

Anatomie	MM. LAUX.
Histologie	TURCHINI, <i>assesseur</i> .
Physiologie	HÉDON.
Physiologie appliquée	LOUBATIÈRES.
Chimie biologique médicale et toxicologie	CRISTOL.
Physique médicale	BÉNÉZECH.
Anatomie pathologique et Médecine expérimentale	CAZAL.
Microbiologie et Virologie	CARRÈRE.
Hist. naturelle méd., Parasitol. et méd. exotique	HARANT.
Pathologie et thérapeutique générales	PAGÈS.
Pathologie expérimentale	PASSOUANT.
Thérapeutique et Clinique des maladies infectieuses	JANBON.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie	BERT.
Hygiène	N.
Médecine légale et Médecine sociale	FOURCADE.
Technique opératoire et Chirurgie expérimentale	LAPEYRIE.
Pathologie et clinique propédeutique chirurgicales	MOURGUE-MOLINÈS.
Pathologie et clinique propédeutique médicales	PUECH.
Clinique médicale	GIRAUD, <i>doyen</i> .
Clinique chirurgicale	BOULET.
Clinique obstétricale	LAPEYRE.
Clinique des maladies mentales et nerveuses	AIMES.
Clinique des maladies des enf. et hyg. du 1 ^{er} âge	CADERAS DE KERLEAU.
Clinique de dermatologie et syphiligraphie	LAFON.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	CHAPTAL.
Clinique urologique	P. RIMBAUD.
Clinique gynécologique	ETIENNE.
Clinique ophtalmologique	TRUC.
Clinique d'oto-rhino-lar. et chir. maxillo-faciale	ROUX.
Clinique pneumo-phthisiologique	DEJEAN.
Clinique rhumatologique	TERRACOL.
Carcinologie	VIDAL.
Electro-radiologie	SERRE.
	LAMARQUE.
	BÉTOULIÈRES.

Professorat à titre personnel

Histologie	GRANEL.
------------------	---------

Professeurs sans chaire

Pathologie médicale	BOUCOMONT.
Bactériologie	RENOUX.

Maîtres de conférences agrégés et agrégés en exercice

MM.	MM.
Anatomie..... GUERRIER,	Chirurgie..... JOYEUX, <i>agr.</i>
<i>m. de c. agr.</i>	—..... NÈGRE, <i>agr.</i>
Physiologie..... MACABIES <i>m. de c. agr.</i>	—..... ROMIEU, <i>m. de c. agr.</i>
Bactériologie..... ROUX, <i>m. de c. agr.</i>	—..... MARCHAL, <i>agr.</i>
Parasitologie..... RIOUX, <i>m. de c. agr.</i>	Obstétrique..... DURAND, <i>agr.</i>
Médecine..... BALMÈS, <i>agr.</i>	Pédiatrie et
—..... BERTRAND, <i>agr.</i>	puériculture..... JEAN, <i>agr.</i>
—..... LATOUR, <i>m. de c. agr.</i>	Ophtalmologie..... VIALLEFONT, <i>agr.</i>
—..... MIROUZE, <i>agr.</i>	Neuro-chirurgie..... GROS, <i>agr.</i>

Chargé de cours à titre permanent

Obstétrique.....	COLL DE CARRERA,
	<i>agrégé libre.</i>

Enseignements complémentaires

Des conférences annexes régulières renforcent l'enseignement de base de ces diverses disciplines. D'autres assurent des enseignements complémentaires (embryologie, sérologie, chirurgie de la tuberculose, clinique gastro-entérologique, cardiologie, médecine exotique, anesthésiologie, odonto-stomatologie, médecine du travail, biologie de l'éducation physique, etc...).

A MA MÈRE,

qui m'a toujours entouré d'une tendresse
infinie.

A MON PÈRE,

je tâcherai, ma vie durant, de l'imiter et
d'acquérir ses qualités de cœur et d'esprit.

A MON FRÈRE,

externe des Hôpitaux,
en témoignage de l'affection qui nous unit.

A MES PARENTS

A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR JANBON,

Professeur de Thérapeutique
et de Clinique des Maladies infectieuses

qui nous a inspiré le sujet de cette thèse. Nous n'oublierons jamais son enseignement lumineux pour lequel nous éprouvons la plus vive admiration. Nous sommes très sensible au grand honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de notre thèse et lui exprimons notre gratitude la plus sincère et la plus respectueuse.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR PAGÈS,
Professeur de Pathologie et Thérapeutique générales

MONSIEUR LE PROFESSEUR CADÉRAS DE KERLEAU,
Professeur de Clinique Obstétricale

c'est un grand honneur pour nous qu'ils
aient accepté de faire partie de notre
Jury de Thèse. Qu'ils daignent ici trouver
l'expression de notre plus respectueuse
reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BERTRAND,

qui nous a témoigné beaucoup de bonté
en nous guidant dans ce travail et en nous
faisant profiter de ses connaissances médi-
cales illimitées. Qu'il en soit grandement
remercié.

A NOS MAÎTRES
MESSIEURS LES PROFESSEURS
DE LA FACULTÉ ET DES HOPITAUX
DE MONTPELLIER

A MESSIEURS LES MÉDECINS ET CHIRURGIENS
DES HOPITAUX DE NÎMES

A NOS AMIS DE L'INTERNAT DE NÎMES

Introduction

Jusqu'à ces dernières années, la méningite tuberculeuse comportait un pronostic fatal. L'histoire récente de cette complication redoutée d'une primo-infection de l'enfant ou d'une tuberculose tertiaire constitue un exemple particulièrement probant des immenses progrès de la thérapeutique médicale par les tuberculostatiques.

WAKSMAN isole, en 1943, du *Streptomyces griseus*, une substance active contre le bacille tuberculeux. Cette découverte est annoncée en janvier 1944 par A. SCHATZ, E. BUGIE et S. A. WAKSMAN. L'année 1945 voit la production de la Streptomycine (S.M.Y.) confiée à de nombreux Laboratoires industriels. Les études de thérapeutique clinique commencent dès 1945. H. C. HINSHAW et W. H. FELDMAN publient 11 cas de méningites tuberculeuses : 6 traitées par voie intra-musculaire succombent, 5 sujets traités par la voie intra-rachidienne survivent. Une étude systématique est entreprise par le National Council of Research qui publie, en février 1947, des résultats plus favorables. Durant cette année le Gouvernement des U. S. A. décide d'associer à l'effort de ses propres chercheurs celui des médecins de divers pays. De nombreux centres de traitement sont créés en France, qui font état de leurs conclusions en 1948. M. JANBON, L. BERTRAND, P. IZARN et P. CHARDENON exposent, dès juillet 1948, les résultats de leur expérience, portant sur 30 cas.

Ces tentatives multiples font naître un grand espoir, mais révèlent aussi les écueils et les insuffisances de la méthode. La neurotoxicité de S. M. Y. entraîne des accidents neurologiques sensoriels qui grèvent lourdement le pronostic des premières méningites traitées. L'arachnoidite fibro-caséuse cisternale reste une complication redoutable et fréquente, provoquant l'atteinte diencéphalique, l'hydrocéphalie, comme la souffrance de la tige cérébrale. Elle demeure la grande responsable des échecs de la streptomycothérapie. Son rôle néfaste est étudié par M. JANBON, L. BERTRAND et J. SALVAING en 1951. En 1952, les nombreuses recherches qui viennent d'avoir lieu depuis cinq ans ont permis de codifier une technique thérapeutique par voie générale et par voie locale considérée comme la meilleure et par tous adoptée. Le traitement est cependant très difficile à appliquer par suite de l'extrême minutie nécessaire à sa conduite correcte. Il est pénible pour le malade, qui doit supporter de nombreux mois d'injections intrarachidiennes. Il demeure dangereux car il implique la prescription longtemps poursuivie d'une drogue neuro-toxique. Il est enfin quelquefois insuffisant et une proportion importante d'échecs demeure, malgré des essais audacieux de traitements chirurgicaux (ouverture de la lame sus-optique, ablation des adhérences basilaires, mise en place d'une sonde et injection locale de streptomycine).

Au moment où les limites de la streptomycothérapie viennent d'être fixées et acceptées comme inexorables par les chercheurs, GRUNBERG, LEIWANT et SCHNITZER en Amérique, FUST et STUDER en Suisse, publient les résultats retentissants de leur expérimentation portant sur des dérivés de l'acide isonicotinique. La découverte de l'activité antituberculeuse de ces dérivés avait pris naissance à partir de travaux français effectués par CHORINE, en 1945, à l'Institut Pasteur et confirmés, en 1948, par Mac

KENSIE. A partir de 1952, les travaux se multiplient et N. RIST peut écrire : « jamais au laboratoire le bactériologiste n'a manié un médicament anti-tuberculeux aussi puissant ». Il apparaît dix à vingt fois plus actif que la streptomycine *in vitro*. Cette activité ne se dément pas chez l'homme : R. DEBRÉ, H. BRISSAUD et H. NOUFLARD (octobre 1952), puis J. FOUQUET, V. HEIMANN et M. CORNU (décembre 1952) concluent à une efficacité incontestable de l'Isoniazide (I.N.H.) dans la méningite tuberculeuse. Bien que les cas présentés aient toujours été traités simultanément par la streptomycine et le P.A.S., l'examen des statistiques montre que le pourcentage global des guérisons va en s'améliorant depuis l'adjonction du nouveau médicament. Les auteurs de ces travaux concluent à l'effet préventif de l'I.N.H. dans la constitution de l'arachnoïdite fibro-caséuse basale. Ils restent cependant fidèles à l'association des antibiotiques et considèrent que les injections intrarachidiennes sont indispensables.

Les constatations cliniques s'accumulent alors, faisant apparaître de plus en plus clairement le rôle primordial de l'I.N.H. dans les guérisons obtenues. Ce médicament, en clinique comme au laboratoire, acquiert la première place par les antituberculeux. Un certain nombre de travaux étrangers, en particulier ceux de SORIANO (février 1953), montrent que l'I.N.H. employée seule et utilisée *per os* est capable de déterminer une guérison de la méningite tuberculeuse. A. RAVINA et M. PESTEL proposent, en septembre 1953, son utilisation exclusive, qui supprime les accidents neurotoxiques de la streptomycine et atténue, par l'espacement des ponctions lombaires, le caractère pénible du traitement classique. Cette attitude thérapeutique est adoptée avec succès par de nombreux auteurs pour les cas les moins graves. Toutefois, lorsque le traitement est entrepris tard, l'adjonction de S.M.Y. et l'emploi de la voie

rachidienne associée à la voie générale restent justement une règle pour tous. En 1955, l'étude des différentes statistiques affirme la transformation radicale du pronostic de la maladie tuberculeuse depuis l'introduction des dérivés de l'isoniazide qui est définitivement considérée comme la médication majeure de cette affection grâce à sa bonne tolérance et son extrême diffusibilité.

Cette même année une nouvelle modification de la thérapeutique classique se généralise cependant : l'adjonction des hormones cortico-surrénales (gluco-corticoïdes) ou de l'A.C.T.H. aux antituberculeux. Traiter la tuberculose par la cortisone apparaît d'abord d'une singulière audace, car les diverses publications expérimentales ou cliniques insistent sur le rôle favorisant de ces hormones dans l'apparition de la tuberculose. TURIAF, dès 1951, rappelle toutefois l'utilité de l'A.C.T.H. et de la cortisone en phtisiologie, lorsqu'interviennent parallèlement les antibiotiques. Dans le cadre plus étroit de la méningite tuberculeuse, les premiers essais de corticothérapie sont prudents et isolés. Les hormones cortico-surrénales sont d'abord utilisées loin de la période initiale, dans les cas graves où la chronicité de l'affection est due à la présence d'une arachnoïdite basale (DE LAVERGNE, 1953) ou spinale (PERREAU, 1954). Ces auteurs espèrent un remaniement du foyer anatomique favorisant sa pénétration par les antibiotiques. A la suite de travaux anglo-saxons, W. C. BUCKELEY (1953), S. J. SHANE et C. RILEY (1953), on lui confie peu à peu un rôle plus précoce, espérant obtenir par une application d'emblée la disparition des phénomènes inflammatoires qui aggravent souvent le tableau clinique et une plus grande activité des antibiotiques sur des germes plus faciles à atteindre. Les premiers résultats obtenus (R. EVEN et C. SORS, DEPARIS et SARRAZIN, mars 1955) comme les études d'ensemble publiées depuis lors.

(BENHAMOU et ses collaborateurs, XXX^{me} Congrès Français de Médecine, avril 1955) prouvent que cet espoir n'est pas vain. La thérapeutique par les hormones cortico-surrénales permet dans les cas graves de franchir la phase critique de la maladie et diminue la fréquence des arachnoïdites. Par son action constante sur les symptômes fonctionnels et les symptômes généraux, dans les cas les moins graves, elle contribue à rendre désormais « confortable » un traitement qui était extrêmement pénible dans un passé récent.

Nous désirons, par une étude statistique de 158 cas de méningites tuberculeuses, traitées à la clinique Pasteur de décembre 1947 à avril 1957, confronter les données générales qui se dégagent des travaux publiés, avec les faits observés dans le service de notre maître, M. le professeur JANBON.

Nous diviserons ces observations en trois groupes, en tenant compte des diverses modifications thérapeutiques apportées depuis l'année 1947.

Le premier groupe est celui soumis à la Streptomycine seule, le second a bénéficié de l'Isoniazide, et le troisième a été marqué par l'introduction de la Cortisone ou de ses dérivés.

La répartition des observations se fait comme suit :

Premier groupe (décembre 1947-décembre 1951) :
106 observations, dont 7 en 1947, 32 en 1948,
27 en 1949, 18 en 1950 et 22 en 1951.

Deuxième groupe (janvier 1952-décembre 1954) :
36 observations, dont 18 en 1952, 10 en 1953
et 8 en 1954.

Troisième groupe (janvier 1955-avril 1957) :
16 observations, dont 6 en 1955, 6 en 1956
et 4 en 1957.

Le plan adopté comprend quatre chapitres :

— le premier expose les généralités sur le diagnostic ; l'ensemble des observations y est envisagé du point de vue clinique ;

— le deuxième est une statistique étudiée en fonction des diverses modalités de traitement ;

— dans le troisième chapitre les résultats obtenus sont jugés en confrontant l'état anatomo-clinique et la thérapeutique adoptée ;

— enfin le dernier chapitre est consacré à une comparaison avec les statistiques d'auteurs français et étrangers.

CHAPITRE PREMIER

Généralités sur le diagnostic

Le diagnostic de méningite tuberculeuse a été établi d'après les examens cliniques, humoraux, bactériologiques et électriques pratiqués à l'entrée des malades. Tous ces éléments de diagnostic sont communs aux trois groupes, aussi envisagerons-nous tous ces symptômes dans un même chapitre.

1° SIGNES GÉNÉRAUX.

Précédant les signes cliniques durant une période n'excédant en général pas deux à trois mois, nous retrouvons, dans la majorité des cas, des troubles de l'état général (asthénie, anorexie, changement caractériel), auxquels s'ajoutent assez rapidement une élévation de la température et quelques céphalées accompagnées d'un amaigrissement peu important, mais retrouvé au cours de chaque interrogatoire.

A cette phase de latence succèdent les signes cliniques de la maladie.

2° SIGNES CLINIQUES.

Les céphalées deviennent de plus en plus vives. La raideur méningée est présente dans tous les cas, toutefois plus ou moins accentuée. Les vomissements « en fusée » sont contemporains de la raideur. Quant à la constipation, ancien élément du « trépied méningitique », elle apparaît très inconstante puisqu'elle

n'est notée que dans 30 % des cas. La température ne dépasse pas 38°-38°5 ; seules les courbes présentant une fièvre supérieure sont en général liées à une fin brutale proche, du moins pour la première série de malades.

A ces symptômes cliniques communs s'associent parfois d'autres signes facilitant le diagnostic de la nature tuberculeuse de la méningite, qui correspondent à des lésions plus ou moins graves du névraxe, de la base du cerveau en particulier. Ce sont :

a) *Des troubles de la conscience*, dont il faut distinguer deux aspects : le coma complet et la simple obnubilation avec agitation psycho-motrice.

TABLEAU I

GROUPE	I	II	III	TOTAL
Malades conscients.....	85	26	14	125
Obnubilation et agitation	8	3	0	11
	25 %	28 %	11 %	
Coma complet.....	13	7	2	22
TOTAL	106	36	16	158

Ce tableau met en évidence la diminution des troubles psychiques des groupes I et II au groupe III, c'est dire que le diagnostic est posé de plus en plus précocement, et nous verrons plus loin l'incidence pronostique du diagnostic et par conséquent du traitement précoce.

b) *Des manifestations paralytiques*. — Trois ont été particulièrement fréquentes :

— les *paraplégies* : parfois survenant d'emblée, elles sont très souvent associées à une rétention urinaire transitoire, à laquelle succède une incontinence de mauvais pronostic ;

— les *hémiplégies*, plus rares, sont cependant retrouvées dans quelques cas ;

TABLEAU II

GROUPE	I	II	III	TOTAL
Paraplégie	9	2	1	12
Hémiplégie	5	2	0	7
Rétention	6	3	1	10

— les *ophtalmoplégies*. Les deux nerfs oculomoteurs, commun et externe, sont touchés, avec une prédominance pour la sixième paire. La paralysie peut être bilatérale pour cette dernière, alors qu'elle est généralement unilatérale pour la troisième. Ceci s'explique, on le sait, par un mécanisme généralement différent : la paralysie du VI est considérée le plus souvent comme liée à l'hypertension intracranienne ; celle du III est due à l'envahissement du nerf ou de ses noyaux par la tuberculose.

TABLEAU III

GROUPE	I	II	III	TOTAL
Nerf moteur oculaire commun.....	8	0	1	9
Nerf moteur oculaire externe.....	17	4	1	22

Dans trois cas il y avait une paralysie faciale associée à une ophtalmoplégie.

L'aphasie indépendante du coma est exceptionnelle.

3^o L'EXAMEN DU FOND D'ŒIL.

Il fait partie des examens complémentaires systématiques surtout quand on soupçonne une méningite tuberculeuse. Nous avons relevé 142 résultats sur les 158 observations. Les anomalies observées sont non-spécifiques (œdème ou stase papillaire) ou spécifiques (granulations choroidiennes de Bouchut).

TABLEAU IV

GROUPE	I	II	III	TOTAL
Papille normale	46	19	9	74
Œdème	21	2	3	26
Stase	13	9	3	25
Granulations de Bouchut	9	7	1	17
TOTAL	89	37	16	142

Dans l'ensemble les troubles papillaires diminuent du groupe I au groupe III, ce qui va de pair avec une plus grande précocité du diagnostic.

4^o LES SIGNES HUMORAUX.

L'étude du liquide céphalo-rachidien permet de renforcer l'hypothèse du diagnostic de méningite tuberculeuse. En effet, la cytologie et les principaux constituants chimiques (albumine, glucose et chlorures) sont perturbés.

A l'état normal le liquide céphalo-rachidien est clair, sa tension mesurée au manomètre de Claude ne dépasse pas 15 centimètres d'eau. L'épreuve de Queckenstedt-Stookey est positive, c'est-à-dire que la compression des veines jugulaires entraîne une augmentation de la pression intra-rachidienne. Dans le cas d'une méningite tuberculeuse le liquide s'écoule

hypertendu et clair, parfois légèrement « eau de riz » et au repos fait apparaître rapidement un fin coagulum fibrineux.

a) *Cytologie.* — La formule cellulaire normale est constituée par l'absence ou la présence d'une ou deux cellules (lymphocytes) par millimètre cube. La tuberculose méningée se traduit par une réaction cellulaire importante : classiquement lymphocytaire, elle peut aussi être à polynucléaires. Sur les 158 malades, nous ne retrouvons que 5 observations présentant une prédominance de polynucléaires laissant rapidement la place aux lymphocytes.

TABLEAU V

GROUPE	I	II	III	TOTAL
moins de 50	15	1	1	17
de 50 à 100	25	6	2	33
de 101 à 200	36	12	7	55
de 201 à 400	23	12	4	39
plus de 401	6	5	2	13
plus de 1000	1	0	0	1
TOTAL.....	106	36	16	158

} 65 %

Dès le traitement institué on assiste parfois à une recrudescence cellulaire rapide, appelée par MATTEI « pluie cellulaire ». Cette hypercytose, lymphocytaire et parfois polynucléaire, est présente dans 70 % des cas ; elle est passagère, mais son involution est plus rapide dans les deux derniers groupes que dans le premier (probablement en raison d'une moindre fréquence des injections locales de streptomycine). Ce phénomène apparaissant au moment où débute le traitement est interprété comme le résultat d'un conflit thérapeutique (libération d'allergène *in situ*).

b) *L'albumine.* — Le taux normal d'albumine mesuré avec le tube de Sicard oscille autour de 0,25 gramme par litre. A l'état pathologique ce taux est élevé, parfois très fortement. Le tableau suivant comporte les résultats obtenus lors de la première ponction lombaire.

TABLEAU VI

GROUPES	I	II	III	TOTAL
au-dessous de 0,50	7	5	3	15 = 9 %
de 0,50 à 0,99.....	23	12	8	43
de 1 à 1,99.....	42	16	4	62
de 2 à 3,99.....	28	2	1	31 = 20 %
plus de 4 gr.	6	1	0	7 = 4 %
TOTAL.....	106	36	16	158

L'albuminorachie la plus fréquente se situe entre 0,50 à 2 grammes d'albumine par litre.

Dans le premier groupe, parmi les 6 albuminorachies dépassant 4 grammes, une a présenté un taux de 12 grammes et une autre un taux de 30 grammes, réalisant un véritable syndrome de Froin (plus xanthochromie et coagulation spontanée). Le second et le troisième groupes mettent en évidence une diminution de l'albuminorachie qui ne dépasse que très rarement le taux de 2 grammes.

c) *Le glucose.* — Le chiffre normal est, on le sait, la moitié de celui de la glycémie, soit 0,50 gr. par litre. Dans la tuberculose méningée, on enregistre une diminution du sucre se situant en moyenne autour de 0,30 gramme, soit environ la moitié du taux normal.

TABLEAU VII

GROUPE	I	II	III	TOTAL
au-dessus de 0,50	22	5	2	29
0,40 à 0,49.....	38	9	4	51
0,30 à 0,39.....	27	11	3	41
0,20 à 0,29.....	16	10	7	33
moins de 0,20.....	3	1	0	4
TOTAL.....	106	36	16	158

d) *Les chlorures.* — Dernier élément du liquide céphalo-rachidien caractéristique de la méningite tuberculeuse. Normalement le taux des chlorures est de 7,20 g. par litre ; dans la tuberculose méningée on enregistre une diminution parfois très importante de la chlorurachie.

TABLEAU VIII

GROUPE	I	II	III	TOTAL
moins de 5,59.....	1	2	0	3
de 5,60 à 5,99.....	10	3	0	13
de 6 à 6,39.....	23	3	3	29
de 6,40 à 6,99.....	63	26	12	101
au-dessus de 7.....	9	2	1	12
TOTAL.....	106	36	16	158

Une observation a présenté un taux inférieur à 5 grammes.

En réalité cet abaissement est souvent très modéré dans les formes précocément dépistées. Il s'accroît ensuite pour atteindre son chiffre le plus faible

après dix ou quinze jours d'évolution, remontant ensuite plus ou moins rapidement, on désigne parfois ce fait du nom de « cuvette des chlorures ». Cette courbe est très apparente dans les trois groupes, mais la chute et l'ascension sont plus rapides dans le second et le troisième groupe (environ une semaine) que dans le premier où le taux de chlorures de l'entrée n'est retrouvé qu'une quinzaine de jours après le début du traitement par la streptomycine, quelquefois plus tard. La remontée des chlorures au chiffre de 7 grammes et plus est un excellent signe d'efficacité thérapeutique.

5° LA SIGNATURE BACTÉRIOLOGIQUE.

La mise en évidence du bacille de Koch est théoriquement indispensable pour affirmer le diagnostic de méningite tuberculeuse.

L'étude du liquide céphalo-rachidien a été faite systématiquement et réalisée par les trois méthodes usuelles (recherche directe, culture, inoculation au cobaye), souvent à plusieurs reprises.

Cependant les résultats n'ont pas été positifs dans tous les cas et sur 158 malades le bacille de Koch n'a été détecté par l'une des trois méthodes que chez 110 d'entre eux.

a) L'examen direct a été positif dans un faible nombre de cas : 41 malades (soit 28 %).

b) La culture sur milieu de Löwenstein, lue trente jours après le prélèvement, a été la méthode la plus décevante puisque le bacille tuberculeux n'est présent que dans 12 cas (soit 18 %), mais on connaît la rigueur avec laquelle cette technique doit être réalisée pour que l'on puisse en retirer un bénéfice.

c) L'inoculation au cobaye a permis de retrouver le bacille de Koch chez 75 cobayes sacrifiés une cinquantaine de jours après l'inoculation (soit 49 %).

Peu d'observations présentent des résultats positifs par les trois méthodes à la fois.

6° LES SIGNES ÉLECTRIQUES.

L'électroencéphalogramme pratiqué chez un grand nombre de malades à l'entrée, surtout à partir de l'année 1951, est normal dans la moitié des cas. Les tracés de « souffrance basale », initialement étudiés et décrits par EUZIÈRE et PASSOUANT grâce aux documents anatomiques de la clinique Pasteur avec lesquels ils furent confrontés, représentent 40 % environ des cas, le reste étant constitué par des tracés perturbés mais non franchement pathologiques. Les tracés de « souffrance basale » signalent une atteinte méningo-diencéphalique et sont caractérisés par des « ondes lentes sinusoïdales ». Le moment d'apparition de ce tracé est variable, le plus souvent il survient en cours de traitement et en général après une rémission de l'état clinique et liquidien. Cependant le pronostic, tout en étant encore réservé, s'est beaucoup amélioré à la faveur des médications nouvelles.

CHAPITRE II

Statistiques en fonction du traitement adopté

L'apparition des divers tuberculo-statiques sur la scène thérapeutique et leur application successive au traitement de la méningite tuberculeuse oblige à considérer l'évolution de cette maladie en trois périodes distinctes :

— la première, la plus longue, est celle durant laquelle le seul produit utilisé a été la Streptomycine ;

— la seconde a vu l'utilisation conjointe de la Streptomycine et de l'Isoniazide ;

— la troisième enfin est marquée par l'adjonction, au traitement antituberculeux spécifique, du traitement hormonal anti-inflammatoire.

L'acide para-amino-salicylique et la D-Cyclosérine n'ont pas été utilisées assez souvent pour que nous dressions une statistique à leur sujet.

A. — PREMIER GROUPE.

Le *premier groupe* comprend 106 malades, traités entre décembre 1947 et décembre 1951, quatre années durant lesquelles la thérapeutique n'a été représentée que par la Streptomycine.

I. — Posologie et voies d'introduction :

Deux voies d'introduction ont été utilisées :

a) *Voie intra-musculaire.* — La Streptomycine a été employée d'abord sous forme de dihydrostreptomycine, puis de Streptomycine proprement dite.

La dose moyenne, fractionnée au cours de la journée, a été de 1,5 à 2 grammes. Lorsque l'état du malade était gravissime, la dose de 3 grammes était alors atteinte, mais jamais maintenue au delà d'une semaine.

La posologie infantile était la moitié de la posologie adulte.

b) *La voie rachidienne.* — C'est le sulfate de Streptomycine qui a été employé à la dose de 20 puis 10 centigrammes, réduite à partir de 1949 à 5 centigrammes dilués dans 10 centimètres cubes d'eau distillée ou de sérum physiologique.

Si un blocage rachidien existait à l'entrée, ou se constituait en cours de traitement, la voie lombaire était abandonnée au profit de la voie sous-occipitale, à la dose maximale de 3 centigrammes. L'injection intra-ventriculaire n'a été que très rarement utilisée.

II. — Durée du traitement :

Pour la voie générale : la durée moyenne a été de 7 à 10 mois.

Pour la voie intra-rachidienne : la fin de 1947 et le début de 1948, période de tâtonnements, ont été marqués par des injections de 20 centigrammes tous les deux jours et cela durant une période n'excédant pas un mois. Par la suite, les injections intra-rachidiennes deviennent quotidiennes le premier mois, dihémerales (c'est-à-dire tous les deux jours) le second mois et trihémerales (c'est-à-dire tous les trois jours) le troisième mois.

Quinze malades ont reçu, ajouté à la Streptomycine, de l'acide para-amino-salicylique, soit par voie orale à la dose de 12 grammes par jour, soit par voie endoveineuse à la dose de 6 grammes par jour. Les doses totales ont cependant été minimales car ce traitement n'a pas été poursuivi au delà d'une quarantaine de jours.

III. — Résultats :

Durant cette période la mortalité a été très élevée, ainsi que le montre le tableau suivant :

TABLEAU IX

<i>Date du décès par rapport au début du traitement</i>	
dans les 8 premiers jours.....	14
entre le 9 ^{me} et le 90 ^{me} jour.....	28
entre le 3 ^{me} et le 6 ^{me} mois.....	14
entre le 6 ^{me} et le 9 ^{me} mois.....	5
au delà de 9 mois.....	4
TOTAL	65 sur 90 (72 %)

Le pourcentage de décès le plus élevé se situe au cours des trois premiers mois de la maladie. Le tableau ne comportant que les méningites ayant évolué d'une seule tenue, la mortalité est très forte puisqu'elle représente 72 % des 90 malades traités (65 décès, 25 survivants). Nous n'avons pas envisagé dans ce tableau les méningites ayant présenté une ou plusieurs rechutes. Cependant celles-ci entrent dans une proportion notable de cas puisqu'elles constituent 17 % de l'ensemble des malades de ce premier groupe.

TABLEAU X

RECHUTES APRÈS ARRÊT DU TRAITEMENT		DÉCÈS	SURVIV.
moins de 2 mois	8		
après 2 mois	6	10	6
au delà de 6 mois	2		
TOTAL	16	10	6

Toutes ces rechutes semblent dues à la durée trop courte du traitement primitif qui, dans une observation, n'a été que de trois mois.

IV. — Instauration du traitement par rapport au début apparent de la méningite.

Le début réel d'une méningite tuberculeuse ne peut jamais être précisé, la maladie évoluant probablement pendant longtemps sur un mode infra-clinique. Nous nous baserons sur l'extériorisation des premiers symptômes (début apparent) pour déterminer le temps de latence mis à l'instauration du traitement.

TABLEAU XI

		DÉCÈS	POURCENT.
moins de 5 jours	22	9	40 %
de 5 à 10 jours	35	28	80 %
de 11 à 15 jours	18	16	89 %
au delà de 15 jours ...	15	12	80 %
TOTAL	90	65	

De ce tableau sont exceptés les malades ayant eu une rechute ou ayant été traités d'abord dans un

autre Centre et adressés dans le Service pour aggravation de leur état.

La mortalité est nettement influencée par le délai séparant le traitement du début apparent. Elle est de ce fait liée au mode anatomo-clinique sur lequel la maladie s'exprime en premier lieu, ce qui est d'autant plus grave que le traitement est entrepris plus tardivement.

B. — SECOND GROUPE.

Le *second groupe* occupe les années 1952 à 1954 et comprend 36 malades traités par l'Isoniazide en adjonction à la Streptomycine.

I. — Posologie et voies d'introduction :

Les doses de Streptomycine ont été les mêmes tant par voie générale que par voie intrarachidienne. Cependant la dose de 3 grammes n'a jamais été employée, le maximum atteint fut 2 grammes pendant peu de temps.

La dose moyenne d'Isoniazide par voie orale a été de 300 milligrammes et par voie intrarachidienne de 12 milligrammes. La voie rectale à la dose de 600 milligrammes remplaçait la voie orale chez les malades présentant une intolérance digestive. Ainsi les malades recevaient par voie intrarachidienne : Streptomycine 5 centigrammes, Isoniazide 12 milligrammes et, par voie générale : Streptomycine 1,5 gramme et Isoniazide 300 milligrammes.

II. — Durée du traitement :

Elle a été :

— pour la Streptomycine : 6 à 8 mois pour la voie générale et 3 mois pour la voie rachidienne, selon la méthode mise en œuvre dès 1948 ;

— pour l'Isoniazide : 7 à 18 mois *per os* avec un maximum de fréquence de 10 mois (40 % des cas). L'injection intra-rachidienne d'Isoniazide a été utilisée conjointement à la Streptomycine ou alternée à elle pendant 3 mois.

La Streptomycine par voie générale était poursuivie par le malade chez lui, à la dose de 1 gr. tous les deux jours puis 0,50 gr. tous les trois jours jusqu'à parfaite normalisation du liquide céphalo-rachidien.

Le traitement par l'Isoniazide était continué quotidiennement et seul pendant une période plus longue pour consolider les effets.

Quatre malades, en 1954, ont été traités uniquement par l'Isoniazide *per os* à la dose de 400 à 600 milligrammes. La durée moyenne du traitement a été de 9 mois.

III. — Résultats :

TABLEAU XII

<i>Date du décès par rapport au début du traitement</i>	
dans les 8 premiers jours	2
du 9 ^{me} au 90 ^{me} jour	3
TOTAL.....	5 sur 36 (14 %)

La mortalité dans ce second groupe s'est considérablement abaissée par rapport au précédent, puisque, de 72 % de décès, on passe à 15 % depuis l'utilisation de l'Isoniazide.

Aucune rechute n'a été observée. Le seul cas de rechute hospitalisé au cours de cette période est représenté par une observation (n° 13.576) où le premier traitement n'avait été entrepris que par la

seule Streptomycine ; lors de son second séjour ce malade a bénéficié de l'Isoniazide associée à la Streptomycine.

IV. — Instauration du traitement par rapport au début apparent de la méningite.

TABLEAU XIII

		DÉCÈS	POURCENT.
moins de 5 jours	6	0	0
de 5 à 10 jours	25	3	12 %
de 10 à 15 jours	5	2	40 %
TOTAL.....	36	5	

Les cinq décès de ce second groupe font partie du délai de 5 à 10 jours avec une moyenne de 8 jours.

C. — TROISIÈME GROUPE.

Le *troisième groupe* représente les années 1955 à avril 1957 et comprend 16 malades.

Le petit nombre de malades hospitalisés dans le Service comparé aux deux groupes précédents s'explique par le fait que la méningite tuberculeuse est d'abord une maladie en voie de régression, ensuite que, le traitement en étant mieux codifié qu'auparavant, et généralement simplifié, beaucoup de malades sont traités en dehors des anciens Centres, tels que celui de la Clinique des Maladies infectieuses. C'est ce que prouvent les deux tiers des malades de ce troisième groupe, qui ne sont entrés dans le service qu'après avoir séjourné dans des hôpitaux voisins et seulement parce qu'une aggravation de leur état était apparue.

Cette période a été marquée par l'application de la Cortisone, associée à la Streptomycine et à l'Isoniazide, par voie musculaire d'abord, elle a été donnée par voie orale à partir de 1956.

I. — Posologie et voies d'introduction :

Le schéma thérapeutique concernant la Streptomycine et l'Isoniazide est le même que pour le groupe précédent.

a) Streptomycine, par voie générale : 1 gramme par jour pendant moins d'un mois, sauf une observation où elle a été administrée durant quatre mois. La voie intra-rachidienne a été utilisée chez quatre malades à la dose de 5 centigrammes.

b) L'Isoniazide *per os* : 300 milligrammes par jour et par voie intra-rachidienne 12 milligrammes.

c) La Cortisone utilisée sous forme injectable a été remplacée dès 1956 par la prednisone (delta-cortisone) sous forme orale. La dose était dégressive, avec une dose starter de 300 milligrammes pour la cortisone injectable et de 60 milligrammes pour la delta-cortisone orale.

II. — Durée du traitement :

La Streptomycine a été utilisée durant cette période chez des malades dont l'état général était ou très grave ou en amélioration lente.

Pour l'Isoniazide, la durée moyenne du traitement est la même que pour le second groupe.

La Cortisone, ou son dérivé la delta-cortisone, n'a pas été utilisée plus de trente jours.

III. — Résultats :

La mortalité est plus élevée dans ce groupe que dans le précédent, elle atteint 19 % des cas, mais

ce résultat est en rapport avec l'état de la méningite à l'entrée : comme nous l'avons précisé plus haut, il s'agit ici d'une sélection de cas graves, et pour lesquels souvent l'hospitalisation a été décidée devant l'échec du traitement.

TABLEAU XIV

<i>Date du décès par rapport au début du traitement</i>	
moins de 8 jours	2
du 9 ^{me} au 90 ^{me} jour	1
TOTAL	3 sur 16 (19 %)

Durant cette période le traitement triple n'a pas été appliqué à tous les malades.

7 malades ont reçu les trois médications :

7 { 5 survivants,
2 décédés.

9 malades ont été traités par l'Isoniazide et la Cortisone :

9 { 8 survivants,
1 décédé.

Il n'y a pas eu de rechutes.

IV. — Instauration du traitement par rapport au début apparent de la méningite.

De même que pour les deux groupes précédents le début apparent est pris en se basant sur les débuts d'extériorisation clinique de la méningite.

TABLEAU XV

		DÉCÈS	POURCENT.
moins de 5 jours	3	0	0 %
de 5 à 10 jours	10	2	20 %
plus de 10 jours	3	1	33,3 %
TOTAL	16	3	

La mortalité dans ce groupe concorde avec le retard du traitement par rapport au début apparent.

D. — RÉSULTAT DE L'ENSEMBLE DES GROUPES.

Le tableau ci-dessous met en évidence la diminution importante de la mortalité depuis 1947.

TABLEAU XVI

			MORTALITÉ
Groupe I	106 malades	31 survivants	70 %
		75 décès	
Groupe II	36 malades	31 survivants	14 %
		5 décès	
Groupe III	16 malades	13 survivants	19 %
		3 décès	

E. — ACCIDENTS ET INCIDENTS DUS A LA THÉRAPEUTIQUE.

1° Accidents dus à la Streptomycine :

La *surdité*. — L'hypoacousie progressive précédant une surdité totale bilatérale par atteinte de la huitième paire de nerfs craniens est relevée dans 22

cas. Quatre observations font état d'une surdité unilatérale due, semble-t-il, à une localisation tuberculeuse plutôt qu'à une irritation streptomycinique. Tous les malades avaient reçu la Streptomycine, sous forme de sulfate, par voie endorachidienne. Cet accident est surtout fréquent dans le premier groupe, où les doses injectées étaient élevées (18 cas pour 3 dans le second groupe et 1 dans le troisième). Parmi ces cas le plus fort pourcentage est dû aux injections intrarachidiennes et surtout sous-occipitales, le produit entrant directement en contact avec les noyaux de la huitième paire. Les cas où la voie générale seule a été utilisée sont très rares et ne représentent que 15 % des surdités : encore convient-il de préciser qu'ils correspondent à la période où on utilisait la Dihydrostreptomycine. Les risques d'hypoacousie ont été considérablement réduits par l'usage exclusif de la Streptomycine proprement dite, même pour la voie générale.

Actuellement, l'association à la Streptomycine d'acide pantothenique permet d'éviter ces accidents neuro-toxiques.

Les blocages ne sont pas dus à la Streptomycine comme on le pensait au début, mais à la tuberculose elle-même, puisque plusieurs malades sont entrés avec un blocage rachidien confirmé par la myélographie lipiodolée avant tout traitement antibiotique. On a même observé chez un petit nombre d'entre eux une régression partielle du blocage, mise en évidence par un contrôle radiologique, à la suite du traitement intrarachidien complet.

Les phénomènes suivants, constatés au cours du traitement par la Streptomycine, sont plutôt des incidents que des accidents.

La diplopie, qui n'est que transitoire au moment des injections intra-rachidiennes, a été observée dans trois cas.

L'ictère survenant à la suite des injections de Streptomycine par voie générale est dû à une hépatite d'inoculation (cette hypothèse a été confirmée dans trois cas sur cinq). Le délai d'incubation de l'hépatite est de l'ordre de 100 jours.

La tétanie, attribuée par certains auteurs à la Streptomycine, a été observée dans trois cas ; mais rien ne confirme l'hypothèse du rôle du médicament. Cette manifestation apparaît plutôt comme une conséquence de la localisation du bacille tuberculeux.

Un malade a présenté une réaction de type histaminique à chaque injection intra-musculaire.

2° Accidents dus à l'Isoniazide :

Ce sont plutôt des phénomènes d'intolérance que des accidents proprement dits.

Les vomissements sont présents chez quatre malades (l'administration orale ayant été abandonnée au profit de la voie rectale, tout est rentré dans l'ordre).

La diarrhée relevée dans un cas a disparu lors de l'arrêt du traitement.

Le métabolisme de base, mesuré chez 18 malades du sexe féminin, a été légèrement augmenté durant le traitement.

3° Les incidents dus à la Cortisone :

L'euphorie a été constatée dans deux cas. L'un des malades présentait un état d'agitation extrême.

Les vergetures ont été notées chez deux jeunes filles. Elles siégeaient sur les épaules, les seins et les fesses.

Une obésité gynoïde, accompagnée d'un syndrome de Cushing, a été observée chez une enfant de 10 ans qui, suivie régulièrement depuis l'arrêt du traitement, a présenté une régression totale de ces phénomènes, mais il s'agissait d'une manifestation de

pathogénie diencéphalique, ce malade n'ayant jamais reçu d'hormone cortico-surrénalienne.

Cet aperçu sur les accidents et incidents dus à la thérapeutique met en évidence une nette diminution de tous les phénomènes dus aux diverses médications.

CHAPITRE III

Confrontation statistique des formes anatomo-cliniques et des divers modes de traitement

Après avoir considéré l'ensemble des résultats obtenus par telle ou telle méthode thérapeutique dans la méningite tuberculeuse, il est utile d'envisager l'action de chaque type de traitement au regard du contexte anatomo-clinique. Cela nous mènera à une « dissection statistique », peut-être parfois artificielle, mais qu'il sera intéressant d'interpréter. Nous terminerons par l'exposé des résultats éloignés en fonction de ces deux données : le type clinique et le traitement adopté. Le devenir des survivants n'a été possible qu'à l'aide d'une enquête écrite adressée aux médecins de famille.

A. — CLASSEMENT ANATOMO-CLINIQUE.

La méningite tuberculeuse s'est manifestée et a évolué selon des types anatomo-cliniques différents qui, pour une très large part, ont influencé les résultats thérapeutiques. Nous analyserons ce point de vue et l'exposerons schématiquement en trois parties intéressant successivement les divers facteurs pathogéniques, les principales manifestations anatomo-cliniques et l'influence de l'âge des malades.

1° Selon la pathogénie :

Dès le diagnostic de méningite tuberculeuse posé, les investigations complémentaires ont inévitablement porté sur la recherche d'une localisation tuberculeuse antérieure — et présumée responsable — ou contemporaine de l'envahissement méningé. Les deux tableaux suivants n'ont présentement qu'un intérêt statistique, mais prennent une valeur pratique lorsque l'on considère l'efficacité de chaque type de traitement en fonction de la pathogénèse : c'est ce que nous verrons plus loin.

TABLEAU XVII

GROUPE	I	II	III	TOTAL
Méningites cliniquement				
primitives.....	49	19	5	73
Méningites secondaires..	57	17	11	85
TOTAL	106	36	16	158

Les méningites secondaires sont dues à différentes causes. La plus fréquente est la granulie, véritable septicémie tuberculeuse pouvant intéresser tous les viscères de l'organisme, ce qui explique que certaines granulies évoluent déjà depuis plusieurs semaines — et sont parfois même traitées — au moment où se révèle la méningite.

Le tableau suivant montre l'importance de la granulie par rapport aux localisations extra-méningées.

La granulie pulmonaire a été observée sous deux aspects : ou bien on la retrouve dans les antécédents récents de la méningite (55 % des cas), ou bien elle est en évolution au moment où s'est déclaré le syndrome méningé (45 % des cas). Pour ce qui con-

TABLEAU XVIII
Méningites secondaires

GROUPE	I	II	III	TOTAL
Granulie	18	4	4	26
Tuberculose pulmonaire				
excavée	13	6	3	22
Pleurésie	10	1	2	13
Tuberculosés :				
ostéo-articulaire	6	1	1	8
génito-urinaire	2	1	0	3
péritonéale	1	1	0	2
Adénite tuberculeuse.....	3	1	0	4
Primo-infection	4	2	1	7
TOTAL	57	17	11	85 sur 158

cerne celles découvertes au moment de la méningite, la ponction biopsique du foie pratiquée systématiquement a révélé, dans tous les cas, la présence de follicules de Köster intra-hépatiques. Les granulations choroidiennes de Bouchut, observées à l'ophtalmoscopie, sont moins fréquemment vérifiées que dans les statistiques d'autres auteurs (50 % des cas environ).

La tuberculose pulmonaire excavée est la localisation extra-méningée la plus fréquente. Cependant on la note plus souvent dans les antécédents (65 % des cas) qu'en poussée évolutive au moment de la méningite.

Il en est de même de la pleurésie, qui est présente dans les antécédents lointains chez 10 malades, alors que trois cas seulement sont contemporains de la méningite.

Résultats du traitement des divers groupes pathogéniques.

Nous n'envisagerons ici que les résultats des méningites primitives et de celles associées à une granulie,

à une tuberculose dite « tertiaire » ou à une pleurésie. Les autres localisations ne sont pas assez nombreuses pour que nous dressions un tableau pour chacune d'elles.

Les chiffres ci-dessous indiquent les « survivants ».

TABLEAU XIX
Survivants

GROUPE	I	II	III
Méningites .			
primitives	18 sur 49	16 sur 19	3 sur 4
Granulie	2 sur 18	4 sur 4	4 sur 4
Tuberculose			
pulmonaire	3 sur 13	4 sur 6	1 sur 3
Pleurésie	3 sur 10	1 sur 1	2 sur 2
Divers	5 sur 16	6 sur 6	3 sur 3
TOTAL.....	31 sur 106	31 sur 36	13 sur 16

Ce tableau met en évidence de façon frappante une diminution importante de la mortalité — tant pour les méningites primitives que pour les méningites secondaires — dès que l'Isoniazide a été utilisée. Le fait est surtout démonstratif pour les méningites les plus graves, celles associées à une miliaire : dans le premier groupe, 10 % de survie, alors que dans les deux autres nous enregistrons 100 % de guérison. Le fait que, en présence d'une miliaire, la ponction lombaire soit pratiquée systématiquement a permis un traitement précoce dès les premiers signes de réaction méningée.

2° Selon les manifestations :

Sous quelle forme s'est manifestée la méningite tuberculeuse ? Les formes cliniques de cette maladie sont très nombreuses et très souvent intriquées

entre elles. Pour l'élaboration de notre statistique nous avons retenu les trois aspects principaux de la tuberculose méningée :

- la forme méningée pure,
- la forme méningo-diencephalique,
- la forme méningo-spinale.

a) *La forme méningée pure :*

Elle est caractérisée par un syndrome méningé fébrile et une altération du liquide céphalo-rachidien qui, sous traitement, tendent rapidement vers la disparition. Il n'y a jamais de blocage spinal, l'examen du fond d'œil présente parfois un léger flou papillaire et l'électroencéphalogramme ne révèle pas de perturbations électriques. De tels malades présentent donc au bout de quelques semaines, parfois même de quelques jours, l'apparence de la guérison. On conçoit que le diagnostic de cette forme soit plus difficile que lorsque existent des signes patents d'envahissement de la base du cerveau. Cette forme ne représente qu'environ 23 % des méningites tuberculeuses traitées.

b) *La forme méningo-diencephalique :*

C'est la forme habituellement rencontrée dès qu'un retard dans le diagnostic est apporté. Elle représente 59 % de l'ensemble des observations. Elle se caractérise par un certain nombre de signes très évocateurs associés à ceux de la forme méningée pure. Ce sont « les troubles du métabolisme lipidique et en particulier la cachexie, la dysrégulation thermique, une véritable explosion d'escharres disséminées, une certaine hypersomnie ». Le substratisme anatomique est double : il existe d'une part une arachnoïdite caséuse très épaisse, bacillifère, à caractère parfois folliculaire, comblant les citernes de la base... à cette cisternite tuberculeuse, décrite par MATTEI sous le nom de pachyméningite, s'associe d'autre part très

fréquemment une atteinte du plancher du troisième ventricule et des noyaux périventriculaires » (J. SALVAING). L'électroencéphalogramme est l'élément majeur caractéristique permettant d'affirmer le diagnostic de méningo-diencéphalite. L'école de Montpellier (PASSOUANT) a décrit ce tracé, dit « de souffrance basale », qui est constitué par des ondes lentes sinusoïdales à prédominance frontale, apparaissant en période cycliques de rythme lent et plus volté. Les périodes durent de quatre à vingt secondes et se détachent sur un fond de tracé moins perturbé. L'évolution clinique est très irrégulière et chez un grand nombre de malades en amélioration, brusquement des « signes de souffrance végétative » (JANBON, BERTRAND et SALVAING) tels que le hoquet, le bâillement, le mâchonnement surviennent, signant une issue fatale proche dès que s'installent les troubles cardio-respiratoires et la dysrégulation thermique. Au cours de l'évolution de la maladie l'électroencéphalographie apporte de précieux renseignements. Elle permet de préciser des localisations corticales souvent muettes sur le plan clinique.

L'hydrocéphalie avec distension ventriculaire était constante lorsqu'on la recherchait par encéphalographie gazeuse ; elle est la règle à l'autopsie.

c) *La forme méningo-spinale :*

Elle est caractérisée par les arachnoïdites spinales et les blocages plus ou moins complets pouvant être mis en évidence par la myélographie lipiodolée. Cette forme représente 18 % de l'ensemble des malades. Cliniquement on constate, associés aux symptômes classiques de la méningite tuberculeuse, une paraparésie ou une paraplégie avec hyperréflexivité des membres inférieurs et signe de Babinski ou de Rossolimo, des troubles sphinctériens, parfois une hémiplegie de type spinal.

Ces trois formes isolées ne représentent qu'un schéma destiné à rendre la classification plus simple. En effet, nous avons relevé quelques formes méningo-diencephaliques et méningo-myéliques associées : le pronostic vital étant conditionné par l'atteinte diencephalique, nous avons classé ces dernières sous cette rubrique.

TABLEAU XX

<i>Formes :</i>		GROUPES			
		I	II	III	TOTAL
méningée pure....	vivants :	16	13	3	32 = 21 %
	décédés :	2	0	0	2 = 2 %
méningo-diencephalique.....	décédés :	53	5	3	61 = 38 %
	vivants :	8	17	9	34 = 21 %
méningo-spinale)	vivants :	9	1	1	11 = 7 %
	décédés :	18	0	0	18 = 11 %
TOTAL.....		106	36	16	158

Ce tableau met en évidence la part prépondérante jouée par les méningo-diencephalites qui, à elles seules, représentent 59 % de l'ensemble des tuberculoses méningées.

Les formes méningées pures représentent 23 % de l'ensemble des observations, et c'est parmi elles que l'on relève le meilleur pourcentage de guérison puisque 21 % des malades sont survivants. La durée du traitement basée sur la seule évolution du liquide céphalo-rachidien est courte, en moyenne six à huit mois. Dans ce groupe, de pronostic bénin, les améliorations thérapeutiques n'ont que peu augmenté le pourcentage de guérison, déjà élevé avec la Streptomycine seule.

Les formes méningo-diencéphaliques représentent plus de la moitié des observations, et c'est dans cette catégorie que nous retrouvons la mortalité la plus élevée, notamment dans le groupe traité uniquement par la Streptomycine. En opposition avec la forme méningée pure, l'utilisation de l'Isoniazide a radicalement transformé le pronostic de ces formes graves puisque de 84 % de décès observés dans le premier groupe nous passons à 20 % environ pour le second et le troisième groupe. Il est à noter d'ailleurs que la Cortisone n'a pas augmenté le pourcentage de guérison de ces formes.

La forme méningo-spinale est la forme la plus difficile à déterminer ; cependant nous constatons une amélioration aussi spectaculaire que pour les formes précédentes, car aucun malade n'est décédé depuis 1952, alors que pour la première période on enregistre une mortalité de 66 %. Depuis l'introduction de l'Isoniazide les blocages et arachnoïdites spinales sont en diminution constante, bien qu'il existe encore de discrètes images d'arachnoïdites qui régressent en même temps que les signes généraux.

En conclusion, l'Isoniazide a transformé le pronostic des formes méningo-diencéphaliques et méningo-spinales, sa supériorité est moins évidente, bien que réelle, dans les formes méningées pures qui réagissaient déjà très bien à la Streptomycine seule.

3° Selon l'âge :

C'est le troisième facteur important intervenant dans l'évolution de la méningite tuberculeuse.

Le nombre d'enfants traités dans le Service est très faible à partir de 1949, date à laquelle certains d'entre eux ont été dirigés sur la Clinique des Maladies des Enfants.

Comme il est classique, les enfants et les malades âgés de plus de 50 ans sont les plus touchés par

TABLEAU XXI

	GROUPE I		GROUPE II		GROUPE III		TOTAL
	viv.	déc.	viv.	déc.	viv.	déc.	
0 - 14 ans.....	8	15	7	0	2	1	33
15 - 25 ans	15	38	12	2	5	0	72
26 - 50 ans	6	20	11	0	4	0	41
plus de 50 ans	2	2	1	3	2	2	12
TOTAL....	31	75	31	5	13	3	158

la mortalité ; c'est parmi eux que l'on rencontre surtout les cas de streptomycino-résistance d'emblée. La maladie touche les deux sexes d'une façon indifférente, sauf au moment de l'adolescence, où le sexe féminin est le plus touché (56 % des cas).

De ce tableau il ressort que la mortalité la plus élevée est représentée par le groupe I, ce qui est en accord avec les statistiques précédentes, qui ont été transformées grâce à l'Isoniazide.

La *grossesse* associée à la méningite tuberculeuse a été observée chez huit malades pour les trois groupes. Elle semble être un facteur favorisant l'éclosion de la méningite et prédisposant aux complications graves. Dans le premier groupe on ne relève aucune survivante sur les trois jeunes femmes enceintes et les trois relevant d'un accouchement récent. Par contre, les deux cas du second groupe ont survécu.

La différence de résultats est-elle due à l'Isoniazide ? Tout concourt à l'affirmer, car l'amélioration statistique globale est évidente depuis l'année 1952.

B. — ÉTAT DES SURVIVANTS.

Cette statistique est basée sur les réponses des médecins traitant des malades guéris. Le questionnaire établi à cet effet était le suivant :

- Etat actuel en novembre 1957.
- Y a-t-il eu des incidents depuis la sortie du Service ?
- Y a-t-il eu des rechutes ?

Le nombre de malades survivants s'établit ainsi au cours de chacune des trois périodes :

TABLEAU XXII

	NOMBRE DE CAS	SURVIVANTS	% DE GUÉRISON
Groupe I	106	31	30 %
Groupe II	36	31	86 %.
Groupe III ..	16	13	81 %
TOTAL...	158	75	47 %

La mortalité a baissé considérablement dès l'utilisation de l'Isoniazide, l'introduction de la Cortisone n'a pas été aussi spectaculaire, bien que nous constatons une amélioration.

Nous avons reçu 55 réponses, représentant environ 75 % des anciens malades.

Quels sont les résultats obtenus pour chacun des groupes ?

a) **Dans le premier groupe :** 17 réponses sur 31 survivants.

Etat actuel chez 8 excellent.

Deux femmes ont mené à terme leur grossesse dans des conditions tout à fait normales, une troisième était enceinte en novembre 1957 et supportait très bien sa grossesse.

Séquelles auditives : 6 personnes sont atteintes de surdité totale et parmi elles deux présentent une surdi-mutité post-streptomycinique. Deux autres ne se plaignent que de légers troubles de la coordination.

Séquelles neurologiques : une jeune femme est atteinte de troubles paraplégiques secondaires à une méningo-myélite.

Rechutes : néant.

b) Dans le second groupe : 28 réponses sur 31 survivants.

Etat actuel : excellent chez 24. Quatre femmes ont eu une grossesse et un accouchement normaux.

Séquelles auditives : un malade présente une hypoacousie légère et deux autres ont de légers troubles de la coordination et de l'équilibre.

Séquelles neurologiques : une jeune fille est atteinte de troubles psychiques (agitation, exhubérance, volubilité) en voie d'amélioration.

Rechutes : néant.

c) Dans le troisième groupe : 10 réponses sur 13 survivants.

Bien que le recul dans le temps ne soit pas aussi important que pour les deux groupes précédents, tous les anciens malades sont en excellente santé. Trois d'entre eux poursuivent, à l'heure actuelle, leur traitement.

Séquelles : un seul malade présente un état d'instabilité neuro-psychique.

L'adjonction à la Streptomycine d'acide panthoténique permet maintenant un emploi de doses fortes par voie générale sans léser pour cela la huitième paire de nerfs craniens. Les effets toxiques de l'Isoniazide tels que polynévrites, accidents cutanéomuqueux, syndromes de Korsakoff sont combattus par l'addition à ce médicament de Pyridoxine (vitamine B₆).

Durée d'observation à dater du début du traitement en fonction des réponses des médecins :

TABLEAU XXIII

	GROUPE I	GROUPE II	GROUPE III
1 à 2 ans	—	—	5
2 à 3 ans	—	—	5
3 à 4 ans	—	5	—
4 à 5 ans	—	10	—
5 à 6 ans	—	12	—
6 à 7 ans	4	1	—
7 à 8 ans	4	—	—
8 à 9 ans	5	—	—
9 à 10 ans	4	—	—
TOTAL	17	28	10

CHAPITRE IV

Comparaison avec d'autres statistiques

La lecture de revues françaises et étrangères va nous permettre de comparer les résultats obtenus ailleurs suivant les différentes modalités thérapeutiques.

Nous avons relevé :

- en France, les résultats émanant, à Paris, des services du Professeur DEBRÉ et du Professeur Etienne BERNARD ;
- en Italie, du Propesseur DE TONI et du Professeur CHINI ;
- en Espagne, du Professeur RAMOS ;
- aux Etats-Unis, du Professeur SPIES ;
- et en Belgique, du Professeur DUBOIS.

Disons d'ores et déjà que les auteurs sont unanimes pour constater une diminution considérable de la mortalité depuis l'utilisation de l'Isoniazide.

Les résultats enregistrés au cours de la période où seule la Streptomycine était administrée sont comparables à ceux de la Clinique des Maladies infectieuses. La posologie était la même et dans le Service du Professeur Etienne BERNARD (4) une statistique portant sur 255 cas et établie en novembre 1954 montre que la mortalité est passée de 77 % durant la période où le traitement n'était constitué que par la Streptomycine par voie générale, à 54 % avec la Streptomycine utilisée par voies intra-rachi-

dienne et générale. BOUVIER écrit dans sa thèse (10) : « il n'en demeurait pas moins que c'était encore payer là un lourd tribut à la méningite tuberculeuse, du fait surtout de nombreuses formes de méningo-encéphalite chronique et de blocage rachidien, dont la poursuite du traitement prolongeait la survie, mais qu'elle s'avérait le plus souvent incapable de guérir ». L'introduction de l'Isoniazide, par contre, s'est soldée par une brillante victoire puisque de 54 % la mortalité est passée à 7 %.

Les résultats obtenus dans le Service du Professeur DEBRÉ (24) sont identiques puisque la mortalité s'abaisse de 66 % en 1947 à 15 % en 1954. L'âge des enfants joue un rôle important : les nourrissons et les enfants à la puberté sont ceux qui se prêtent le plus facilement aux complications de la méningite tuberculeuse et c'est chez eux que la mortalité est la plus élevée. Dans le même rapport, le Professeur DEBRÉ insiste sur la précocité du diagnostic et sur l'emploi de l'Isoniazide durant une période jamais inférieure à dix mois.

La similitude est également parfaite si nous comparons ces résultats à ceux obtenus à l'étranger.

Le Professeur DE TONI et ses collaborateurs (11) écrivent dans une de leurs statistiques : « le pronostic de la méningite tuberculeuse s'est complètement transformé depuis l'avènement de l'acide isonicotinique ». L'état général du malade s'est beaucoup amélioré : la cachexie n'existe plus, l'alimentation est rapidement normale, l'obnubilation durant la maladie est exceptionnelle ; au contraire, le malade qui, auparavant, se plaignait toujours, est devenu euphorique. Les poussées de fièvre sont rares. Les complications en cours de traitement sont passées de 19 % à 11 %. Les améliorations cliniques et chimiques se sont améliorées respectivement de 31 % et 35 % par rapport aux malades traités par la Streptomycine seule. DE TONI et COCCHI recommandent

une thérapeutique antituberculeuse associée pour éviter une résistance du bacille de Koch. « L'utilisation de l'acide isonicolinique seul est anachronique ».

Le Professeur CHINI (19) fait un rappel des principales étapes du traitement et constate que les complications neurologiques et surtout sensorielles, qui grevaient lourdement le pronostic des premières méningites tuberculeuses traitées, ont très fortement diminué. Il utilise la thérapeutique associée (Streptomycine et Isoniazide) pendant la durée aiguë de la maladie pour alterner ensuite les deux médications. Il a obtenu 90 % de guérisons. La Cortisone a été associée chez six malades qui ont tous guéri. Il conclut en disant : « l'association Isoniazide, Streptomycine et hormone anti-inflammatoire est la plus avantageuse dans cette affection. Grâce à elle on peut parler de guérison clinique ».

Dans une statistique établie sur trois ans (1952-1954), comportant les résultats obtenus avec l'Isoniazide à la Clinique de Médecine infantile de Barcelone, le Professeur RAMOS (50) constate une augmentation des guérisons, avec toutefois une mortalité importante chez les enfants de moins de deux ans (39 %). Il met en évidence la diminution des blocage et la disparition presque complète des séquelles neuro-psychiques et de l'antibio-résistance. Il préconise un traitement de longue durée s'étalant sur un an et demi et plus, car il attribue les rechutes dont il a été le témoin à une insuffisance de traitement.

Le Professeur SPIES (55), aux Etats-Unis, rapporte les résultats obtenus au cours des différents traitements. La mortalité a baissé, mais de façon moins importante que chez les autres auteurs. Des malades traités par la Streptomycine seule, 19 % sont survivants, le taux augmente avec l'adjonction de l'Isoniazide et atteint 47 %, pour se stabiliser à ce chiffre avec un traitement constitué par l'acide iso-

nicotinique seul. L'Isoniazide n'a que très peu amélioré le pronostic chez les enfants de moins de deux ans, mais a été très bénéfique pour les adolescents. L'association miliaire-méningite tuberculeuse est considérée, à l'heure actuelle, comme un facteur moins aggravant qu'auparavant. Le pronostic est surtout lié au degré d'altération du système nerveux au moment où est entrepris le traitement. Depuis l'Isoniazide la normalisation clinique et humorale est plus rapide et les séquelles neurologiques sont moins fréquentes.

Terminons cette brève confrontation des résultats par ceux de la Clinique de Médecine infantile du Professeur Dubois, de Bruxelles. La mortalité la plus élevée se situe dans les trente premiers jours du traitement. Le diagnostic précoce ainsi que l'âge de l'enfant jouent un rôle prépondérant. Le diagnostic précoce permet une victoire sur la mortalité puisque pour 351 cas traités au début de la maladie il n'enregistre que 9 % de décès dans le premier mois, alors que sur les 356 petits malades traités tardivement 46 % sont morts. Le traitement doit être continu et prolongé.

Ces diverses statistiques sont donc conformes aux résultats obtenus à la Clinique des Maladies infectieuses. Depuis l'introduction de l'Isoniazide dans la thérapeutique le nombre de malades guéris a considérablement augmenté. La précocité du diagnostic et du traitement entre aussi en jeu et les formes gravissimes initialement observées sont de moins en moins fréquentes.

Conclusions

I. — Cette étude porte sur 158 cas de méningite tuberculeuse traités entre 1947 et 1957, tous affirmés par le contexte clinique, l'anamnèse et les modifications du liquide céphalo-rachidien. Le bacille de Koch a été trouvé dans les méninges de 70 % d'entre eux.

II. — Ces observations ont été scindées en trois groupes selon les modalités de traitement : 106 malades ont reçu la Streptomycine seule ; 36 la Streptomycine et l'Isoniazide (dans ce second groupe quatre malades n'ont été traités que par l'Isoniazide) ; enfin 16 ont bénéficié du traitement hormonal anti-inflammatoire (Cortisone ou Deltacortisone) associé aux tuberculostatiques (7 avec Streptomycine-Isoniazide, 9 avec la seule Isoniazide).

III. — Les résultats globaux montrent une amélioration incontestable dès l'utilisation de l'Isoniazide, puisque le pourcentage de guérisons s'élève à 57 % de plus dans le second que dans le premier groupe. L'addition de la corticothérapie à la Streptomycine et à l'Isoniazide n'a pas amélioré le taux de guérison entre le deuxième et le troisième groupe. Cependant il est à noter que la thérapeutique anti-phlogistique semble particulièrement efficace dans les formes sévères de la maladie en améliorant l'état général du malade en quelques jours, souvent de façon spectaculaire.

IV. — L'analyse détaillée de l'effet de chaque modalité thérapeutique sur chaque type anatomo-clinique de la méningite tuberculeuse est plus délicate en raison de la complexité des formes sous lesquelles évolue la maladie. La coexistence de méningite et de miliaire est beaucoup moins grave depuis 1952 (guérison plus fréquemment constatée), alors qu'elle n'était que de l'ordre de 20 % avec la Streptomycine seule.

Les formes sous lesquelles évolue la méningite tuberculeuse sont moins retoutables maintenant qu'avant 1952. Bien que les méningo-diencéphalites (forme la plus grave de la méningite tuberculeuse) ne permettent pas de poser un pronostic aussi optimiste que les formes méningées pures ou méningo-spinales, elles sont depuis l'Isoniazide beaucoup plus accessibles au traitement (l'abaissement du taux de mortalité entre le premier et le second groupe est de 85 % à 22 %).

L'âge enfin est devenu un facteur secondaire du pronostic depuis 1952, cependant c'est chez les jeunes enfants et les malades âgés que l'on retrouve le taux de mortalité le plus élevé (environ 50 %).

V. — L'étude des survivants (77, soit 49 % de l'ensemble) est intéressante pour mettre en évidence les accidents et les séquelles propres à chaque thérapeutique. La surdité ne doit plus exister avec l'emploi exclusif de la Streptomycine (et non de la dihydrostreptomycine), la réduction des doses surtout pour l'introduction intrathécale, enfin l'utilisation conjointe de l'acide panthoténique. L'adjonction de Pyridoxine (vitamine B₆) doit permettre de prévenir et d'atténuer les accidents neuro-psychiques de l'Isoniazide.

VI. — Confrontés à d'autres statistiques, les résultats que nous donnons montrent l'unanimité de vues

sur l'évolution du pronostic de la méningite tuberculeuse, à savoir :

— la nécessité d'un diagnostic et d'un traitement très précoces ;

— l'incontestable supériorité de l'Isoniazide ;

— l'appoint non négligeable de l'association Streptomycine - Isoniazide par voie générale (et locale dans les cas graves) ;

— l'utilité de la Cortisone ou de la delta-Cortisone dans les formes graves et même dans les formes communes en vue de lever ou de prévenir les blocages inflammatoires, permettant ainsi une meilleure imprégnation tissulaire par les antibiotiques.

Bibliographie

1. BELLOMO (G.) et MUSCOLINO (F.). — Sulla terapia della maningite tubercolare nell'infanzia, *Giornale di malattie infettive e parasitarie*, 1956, 8, 256-262.
2. BERNARD (Et), KREIS (B.), LOTTE (M^{lle} A.), CHICHE (P.) et PALEY (P.). — La méningite tuberculeuse de l'adulte traitée par la streptomycine. Deux année d'expérience, *la Semaine des Hôpitaux*, 1949, 25, 2053-2070.
3. BERNARD (Et), KREIS (B.) et LOTTE (M^{lle} A.). — Quelle conduite tenir en présence d'une réaction méningée humorale discrète en l'absence de signes cliniques, chez les malades atteints de tuberculose miliaire des poumons, *Bull. et Mem. Soc. Med. Hop. Paris*, 1949, 65, 1023-1027.
4. BERNARD (Et), DUROUX (A.), LOTTE (M^{lle} A.), JARNIOU (A.), BOUVIER (R.) et AZORIN (D.). — Résultats du traitement de la méningite tuberculeuse de l'adulte. Etude sur 255 cas, *Bull. et Mem. Soc. Med. Hôp. Paris*, 1954, 30, 1118-1127.
5. BERNARD (Et) et BOUVIER (R.). — Le traitement actuel de la méningite tuberculeuse, *Bull. de l'Union Internationale contre la Tuberculose*, 1955, janvier-avril, 121-124.
6. BERTRAND (L.). — Conduite du traitement de la Tuberculose méningée par la Streptomycine, *Montpellier Médical*, 1949, 35-36, 297-310.
7. BERTRAND (L.). — Comment traiter une Tuberculose méningée, *Gazette des Hôpitaux civils et militaires*, 1956, 128, 137-139.
8. BINET (L.), BOUR (H.) et FOSSIEZ (E.). — L'activité du traitement antibiotique et les dangers des traitements insuffisants au cours de la Méningite Tuberculeuse, *La Presse Médicale*, 1957, 65, 2086.
9. BOUDIN (G.). — Etat actuel du traitement de la Méningite Tuberculeuse, *Concours Médical*, 1957, 79, 5307-5316.

10. BOUVIER (R.). — La Méningite Tuberculeuse de l'adulte. Etude sur 255 cas, *Thèse Paris*, 1955.
11. BUFFONI (L.), MARIOTTI (L.) et TASSONE (F.). — Modificazioni indotti nell'evoluzione della meningite tuberculare dell'associazione dell'idrazide dell'acido isonicotinico alla streptomycina, con particolare riferimento alle condizioni degli organi della vista e dell'udito, *giornale di malattie infettive e parassitarie*, 1955, 7, 176-186.
12. CAIRNS (H.), SMITH (H.-V.) et VOLLUM (R.-L.). — Tuberculosis meningitis, *J.A.M.A. Chicago*, 1950, 144, 92-96.
13. CARLETTI (B.) et NEGRI (M.). — Primi relievi sul trattamento della meningite tuberculare con streptomycina e idrazide soltanto per via generale, *Giornale di malattie infettive e parassitarie*, 1956, 8, 524-525.
14. CHAPTAL (J.), BRUNEL (D.), PIETRI (J.-E.), LÉVY (A.) et JEAN (R.). — La Streptomycinothérapie des méningites tuberculeuses de l'enfant, *Arch. Fran. Péd.*, 1949, 6, 561-573.
15. CHAPTAL (J.) et PASSOUANT (P.). — Valeur pronostique de l'électroencéphalogramme au cours de la méningite tuberculose de l'enfant, XIV^{me} Congrès des Pédiatres de Langue Française Communications et discussions, Bruxelles 1953, Imprimerie Médicale et Scientifique, 1 volume, 1953, 173-177.
16. CHAPTAL (J.), JEAN (R.), CAMPO-BÉCHARD (M^{me} Cl.) et BONNET (H.). — Etude statistique du pronostic et des éléments du pronostic au cours de 122 méningites tuberculeuses de l'enfant, *Journal des Praticiens du Gard*, 1953, 7, 7-31.
17. COCCHI (C.). — Le traitement de la méningite tuberculose avec streptomycine, sulfone, vitamine A, *Riv. Clin. Ped.*, 1948, 46, 407-419.
18. COCCHI (C.). — Les voies d'introduction des antibiotiques dans les méningites tuberculeuses, *Réunion de l'O.M.S.*, Paris, février 1950.
19. CONÈSE (G.). — Concetti attuali della prognosi e del trattamento della meningite tuberculare dell'adulto, *Giornale di malattie infettive e parassitarie*, 1957, 9, 69-71.
20. DEBRÉ (R.), THIEFFRY (S.) et BRISSAUD (H.-E.). — Méningite tuberculose et tuberculose miliaire aiguë chez l'enfant traitées par la streptomycine, premiers résultats. *La Presse Médicale*, 1948, 56, 121-122.
21. DEBRÉ (R.) et BRISSAUD (H.-E.). — Premiers résultats du traitement de la Méningite tuberculose, *la Presse Médicale*, 1949, 57, 635.

22. DEBRÉ (R.). — The prognosis of tuberculous meningitis, *Am. Rev. Tuberc.*, 1952, 65, 179-183.
23. DEBRÉ (R.), BRISSAUD (H.-E.), KAPLAN (A.-S.), NOUFFLARD (H.), RAYNAUD (J.), BOUVEAU (G.) et NAVEAU (M.). — Pronostic de la méningite tuberculeuse. XIV^{me} Congrès des Pédiatres de Langue Française, communications et discussions, Bruxelles 1953, Imprimerie Médicale et Scientifique, 1 volume, 1953, 149-156.
24. DEBRÉ (R.), BERNARD (R.), BRISSAUD (H.-E.), KAPLAN (S.-A.), NOUFFLARD (H.) et RAYNAUD (J.). — Le traitement de la méningite tuberculeuse et l'I.N.H. *La Presse Médicale*, 1955, 63, 41-44.
25. DE TONI (G.). — Le pronostic de la méningite tuberculeuse traitée par la streptomycine, XIV^{me} Congrès des Pédiatres de Langue Française, communications et discussions, Bruxelles 1953, Imprimerie Médicale et Scientifique, 1 volume, 1953, 191-193.
26. DRAGANESCO (St), BALACEANU (C.), MARES (A.) et TOFAN (N.). — Sur la participation de l'espace épidual au cours des processus infectieux méningo-névralgiques, *La Presse Médicale*, 1957, 65, 1941-1942.
27. DUBOIS (R.), LINZ (R.) et VAN WIEN (H.). — Observations recueillies au cours d'un essai de traitement de la méningite tuberculeuse par la streptomycine, *Revue Médicale de Liège*, 1949, 4, 3-10.
28. DUBOIS (R.). — La posologie générale du traitement des méningites, Réunion de l'O.M.S., Paris, 1950.
29. DUBOIS (R.). — Note préliminaire au sujet de l'expérience belge du traitement de la méningite tuberculeuse des enfants par la streptomycine, XIV^{me} Congrès des Pédiatres de Langue Française, Rapports, Bruxelles 1953, Imprimerie Médicale et Scientifique, 1 volume, 647-653.
30. EUZIÈRE (J.), CHAPTAL (J.) et PASSOUANT (P.). — Méningite tuberculeuse et streptomycine, contrôle électroencéphalographique. *Revue Neurologique*, 1948, 80, 589-595.
31. EUZIÈRE (J.) PASSOUANT (P.) et LATOUR (H.). — La souffrance basale de la méningite tuberculeuse. *Revue Neurologique*, 1950, 82, 566-567.
32. EXBRAYAT (Ch.), MARAL (R.), CARRON (R.), GAILLARD (L.) et DE L'HERMUZIÈRE (J.). — Conduite générale du traitement des méningites tuberculeuses, *Journal de Médecine de Lyon*, juin 1953, 451-452.
33. JANBON (M.), BERTRAND (L.) et SALVAING (J.). — Zona et syndrome de Claude Bernard-Horner symptomatiques d'arachnoidite cervicale tuberculeuse, *Soc. des Sc. Méd. et Biol. de Montpellier*, 29 avril 1949.

34. JANBON (M.) et BERTRAND (L.). — Résultats du traitement de la méningite tuberculeuse par la streptomycine, *Soc. des Sc. Méd. et Biol. de Montpellier*, 17 juin 1949.
35. JANBON (M.), BERTRAND (L.), SALVAING (J.) et VINCENT (M^{lle} P.). — Tétanie et méningite tuberculeuse traitée par la streptomycine, *Soc. des Sc. Méd. et Biol. de Montpellier*, 10 juin 1950.
36. JANBON (M.), BERTRAND (L.) et SALVAING (J.). — Sur la fréquence réelle des arachnoïdites spinales dans la tuberculose méningée, *La Semaine des Hôpitaux*, 1951, 27, 363-365.
37. JANBON (M.), BERTRAND (L.) et SALVAING (J.). — Aspects cliniques des arachnoïdites spinales au cours de la tuberculose méningée, *La Semaine des Hôpitaux*, 1951, 27, 365-375.
38. JANBON (M.), BERTRAND (L.) et SALVAING (J.). — La mort par souffrance végétative dans la tuberculose méningée, *La Presse Médicale*, 1951, 59, 720-724.
39. JANBON (M.), BERTRAND (L.), SALVAING (J.), JEAN (R.) et RIOUX (J.). — Les blocages spinaux des méningites tuberculeuses traitées par la streptomycine, *La Semaine des Hôpitaux*, 1951, 27, 375-381.
40. JANBON (M.), BERTRAND (L.) et SALVAING (J.). — Tétanie et tuberculose méningée, *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1951, 67, 1178-1184.
41. JANBON (M.), PASSOUANT (P.), BERTRAND (L.), LATOUR (H.) et SALVAING (J.). — Etude électroencéphalographique de la tuberculose méningée de l'adulte. Confrontation avec les documents radiologiques et anatomiques, *La Semaine des Hôpitaux*, 1952, 28, 2191-2199.
42. JANBON (M.), BERTRAND (L.), SALVAING (J.) et ROUJON (L.). — Premiers résultats thérapeutiques de l'hydrazide de l'acide isonicotinique associé à la streptomycine dans la tuberculose méningée, *Soc. Méd. de Montpellier*, 23 janvier 1953.
43. MARTIN (L.). — Appendice statistique au rapport sur le pronostic des deux premières années de la méningite tuberculeuse traitée à la streptomycine, XIV^{me} Congrès des Pédiatres de Langue Française, Rapports, Bruxelles 1953, Imprimerie Médicale et Scientifique, 1 volume, 705-720.
44. MARTIN (R.), PASQUINUCCI (G.), SURCOU (B.), CHABBERT (J.), JUNOT (Ch.), BARME (Cl.), SHURR (O.) et KIENER (J.). — Le traitement moderne des méningites tuberculeuses : complications et tests de guérison, *La Presse Médicale*, 1950, 58, 181-188.
45. MATTEI (C.), SARRADOU (E.), TRISTANI (M.), POVINSKI (J.), RARQUE (M.), BALOZER (P.), BAEBE et HÉRITIER. — Aspects de l'évolution,

favorable des signes cliniques et lisuidiens dans les méningites tuberculeuses traitées par la streptomycine, *Bull. Aca. Nat. Méd.*, 1948, 132.

46. MOLLARET (P.). — Sentiment actuel sur la streptomycinothérapie, *La Presse Médicale*, 1948, 56, 124-127.
 47. MORIN (M.), NEHLIL (J.) et PICHON (R.). — La streptomycine 1949, Masson et C^{ie} éditeurs Paris, 1 volume (pp. 391-450).
 48. NAMÈCHE (J.). — Méningite tuberculeuse traitée par la streptomycine associée à l'I.N.H. le pronostic des deux premières années, XIV^{me} Congrès des Pédiatres de Langue Française, Rapports Bruxelles 1953, Imprimerie Médicale et Scientifique, 1 volume, 654-704.
 49. PESTEL (M.). — Conception actuelle du traitement de la méningite tuberculeuse, *La Presse Médicale*, 1955, 63, 139-141.
 50. RAMOS (A.) et TORRÈS-MARTY (L.). — Traitement de la Méningite tuberculeuse par l'isoniazide à doses efficaces. Deux ans et demi d'expérience. *La Presse Médicale*, 1955, 63, 703-705.
 51. SALVAING (J.). — La tuberculose méningée traitée par streptomycine, étude anatomo-clinique, *Thèse Montpellier* 1950, Expansion scientifique française éditeurs, Paris, 1 volume, 1952.
 52. SÉDALIAN (P.), VIALTEL (M.), MOINECOURT (J.), MARAL (R.) et L'HERMUZIÈRE (J. DE). — Le Centre de streptomycine de Lyon (adultes), *La Presse Médicale*, 1948, 56, 137-138.
 53. SÉDAILLAN (P.) et EXBRAYAT (Ch.). — Résultats du traitement par la streptomycine des méningites tuberculeuses de l'adulte, *Journal de Médecine de Lyon*, 1953, 519-525.
 54. SMITH (H.-V.), VOLLUM (R.-L.) et CAIRNS (H.). — Treatment of tuberculous meningitis with streptomycin, *Lancet*, 1948, 254, 627-636.
 55. SPIES (H.-W.), LEPPER, BLATT et DOWLING. — Tuberculous meningitis treatment with streptomycin, P.A.S. and Promizole, Isoniazid and streptomycin, and Isoniazid, *Am. Rev. Tub.*, 1954, 69, 192-204.
 56. TOPOROVIC (K.). — L'évolution du traitement de la méningite tuberculeuse. *Concours Médical*, 1957, 79, 885-889.
-

TABLE DES MATIÈRES

Introduction.	7
CHAPITRE I. — Généralités sur le diagnostic.	13
CHAPITRE II. — Statistiques en fonction du traitement adopté.	23
CHAPITRE III. — Confrontation statistique des formes anatomo-cliniques et des divers modes de traitement.	37
CHAPITRE IV. — Comparaison avec d'autres statistiques	49
Conclusions.	53
Bibliographie.	57

SERMENT

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, et devant l'effigie d'Hypocrate, je promets et je jure, au nom de l'être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

En ma qualité de Censeur de tour,
j'ai lu la thèse ayant pour titre :

Evolution des idées sur
le traitement de la Méningite
Tuberculeuse (d'après la statis-
tique de la Clinique des Maladies
Infectieuses 1947-1957).

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression.

Montpellier, le 20 février 1958.

LE PROFESSEUR : JANBON.

Vu :

Montpellier, le 19 février 1958.

LE DOYEN : G. GIRAUD.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Montpellier, le 20 février 1958.

Pour le RECTEUR :

LE VICE-PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ.

P. MATHIAS.

*La Faculté de médecine de Montpellier déclare que les opinions émises
dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme
propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni
improbation.*

